

Seroquel[®]

M R EF

AstraZeneca

Filmdragerad tablett 25 mg

(Tillhandahålls ej) (persikofärgade tabletter, präglade med XR 50 på ena sidan.)

Neuroleptikum

Aktiv substans:

Kvetiapin

ATC-kod:

N05AH04

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

Seroquel[®] filmdragerad tablett 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg och 300 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-10-25

Indikationer

Seroquel är indicerat för:

- behandling av schizofreni
- behandling av bipolär sjukdom:
 - vid behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom
 - vid behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom
 - för att förhindra återfall i maniska eller depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, som tidigare svarat på behandling med quetiapin.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Samtidig administrering av hämmare av cytokrom P450 3A4, såsom HIV-proteashämmare, azol-antimykotika, erytromycin, klaritromycin och nefazodon är kontraindicerat (se även Interaktioner).

Dosering

Det finns olika doseringsscheman för varje indikation. Det måste därför garanteras att patienterna får tydlig information om lämplig dosering för deras tillstånd.

Seroquel kan ges med eller utan föda.

Vuxna

För behandling av schizofreni: För behandling av schizofreni ska Seroquel ges två gånger dagligen. Total dygnsdos under de fyra

första terapidadagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Från dag 4 ska dosen titreras till den vanligen effektiva dosen om 300 till 450 mg/dag. Beroende på kliniskt svar och den enskilda patientens tolerans kan dosen justeras mellan 150 och 750 mg/dag.

För behandling av måttliga till svåra maniska episoder vid bipolär sjukdom: För behandling av maniska episoder förknippade med bipolär sjukdom ska Seroquel ges två gånger dagligen. Total dygnsdos under de fyra första terapidadagarna är 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) och 400 mg (dag 4). Ytterligare dosjusteringar upp till 800 mg/dag på dag 6 ska ske med dosökningar om maximalt 200 mg/dag.

Dosen kan justeras beroende på kliniskt svar och tolerans hos den enskilda patienten inom intervallet 200-800 mg/dag. Effektiv dos ligger vanligen mellan 400 och 800 mg/dag.

För behandling av depressiva episoder vid bipolär sjukdom : Seroquel ska ges en gång per dag till natten. Total dygnsdos för de första fyra dagarna är 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) och 300 mg (dag 4). Rekommenderad dygnsdos är 300 mg. I kliniska studier sågs ingen ytterligare behandlingsfördel för gruppen som fick 600 mg jämfört med gruppen som fick 300 mg (se Farmakodynamik). På individnivå kan dock, för enskilda patienter, ett bättre behandlingsresultat uppnås med 600 mg. Behandling med högre doser än 300 mg ska ordineras av läkare med erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom. Kliniska studier har visat att en dosreduktion till som lägst 200 mg kan övervägas vid eventuella toleransproblem på individnivå.

För att förhindra återfall vid bipolär sjukdom: För att förhindra återfall i maniska, depressiva eller blandade episoder ska patienter, som svarat på behandling med quetiapin vid akut behandling av bipolär sjukdom, fortsätta behandling med samma dos. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan dosen justeras mellan 300 och 800 mg/dag, administrerat två gånger dagligen. Det är viktigt att den lägsta effektiva dosen används för underhållsbehandling.

Äldre

Liksom andra antipsykotika bör Seroquel användas med försiktighet av äldre, särskilt under den initiala doseringsperioden. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans kan lägre titreringshastighet och lägre dygnsdoser vara nödvändiga vid behandling av äldre än vid behandling av yngre patienter. Medelvärdet för plasmaclearance för quetiapin är 30-50 % lägre hos äldre än hos yngre patienter.

Säkerhet och effekt har inte utvärderats för patienter över 65 år med depressiva episoder vid bipolär sjukdom.

Pediatrik population

Seroquel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Tillgängliga evidens från placebokontrollerade kliniska studier presenteras i Varningar och försiktighet, Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Seroquel ska därför användas med försiktighet av patienter med känd leverfunktionsnedsättning, särskilt under den initiala doseringsperioden. Patienter med känd leverfunktionsnedsättning ska starta behandlingen med 25 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens terapivar och tolerans bör dosen sedan ökas med 25-50 mg/dag tills en effektiv dos har uppnåtts.

Varningar och försiktighet

Eftersom Seroquel har flera indikationer ska säkerhetsprofilen beaktas med hänsyn till den enskilda patientens diagnos och den administrerade dosen.

Pediatrik population

Quetiapin rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data som stöder användning i denna grupp. Kliniska studier med quetiapin har visat att det utöver den kända säkerhetsprofil som identifierats för vuxna (se Biverkningar) även fanns vissa biverkningar som uppträdde i högre frekvens hos barn och ungdomar jämfört med vuxna (ökad aptit, förhöjt serumprolaktin, kräkningar, rinit och synkope) eller kan få andra konsekvenser för barn och ungdomar (extrapyramidala symtom och irritabilitet), och en biverkning identifierades som ej tidigare hade setts i studierna på vuxna (blodtryckshöjning). Man såg även förändringar i sköldkörtelns funktion i tester hos barn och ungdomar.

Dessutom har man ej studerat de långsiktiga säkerhetseffekterna på tillväxt och mognad av behandling med quetiapin längre än 26

veckor. De långsiktiga effekterna på kognitiv och beteendemässig utveckling är ej kända.

I placebokontrollerade kliniska studier på barn och ungdomar var quetiapin associerat med en förhöjd incidens av extrapyramidala symtom (EPS) jämfört med placebo hos patienter som behandlades för schizofreni, bipolär mani och bipolär depression (se Biverkningar).

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depressiva episoder av bipolär sjukdom är förknippade med en ökad risk för suicidtankar, självskadebeteende och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första veckorna, eller uppträda ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess att förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under den tidiga förbättringsfasen.

Läkare bör även beakta eventuell risk för suicidrelaterat beteende efter abrupt utsättande av quetiapinbehandling, till följd av de kända riskfaktorerna för den behandlade sjukdomen.

Andra psykiatriska tillstånd som quetiapin ordineras för kan också vara förenade med en förhöjd risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa tillstånd vara komorbida med episoder av egentlig depression. Samma försiktighetsåtgärder som iakttas vid behandling av patienter med episoder av egentlig depression ska därför iakttas vid behandling av andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter med självmordsrelaterade händelser i anamnesen, eller som uppvisar en avsevärd grad av suicidtankar innan behandlingen inleds, är kända att löpa större risk för självmordstankar eller självmordsförsök och måste övervakas noggrant under behandlingen.

En metaanalys av placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva medel på vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade en förhöjd risk för självmordsbeteende med antidepressiva jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienterna, i synnerhet högriskpatienterna, måste övervakas noggrant under läkemedelsbehandlingen, speciellt i början av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och vårdgivare till patienter) bör informeras om behovet av att vara uppmärksam på klinisk försämring, självmordsbeteende eller självmordstankar och ovanliga beteendeförändringar, och att omedelbart söka läkare om sådana symtom uppträder.

I placebokontrollerade korttidsstudier av patienter med depressiva episoder vid bipolär sjukdom observerades en ökad risk för självmordsrelaterade händelser hos unga vuxna patienter (yngre än 25 år) som behandlades med quetiapin jämfört med de som behandlades med placebo (3,0 % respektive 0 %). En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för självskadebeteende och suicid hos patienter i åldern 25–64 år utan tidigare självskadebeteende, under användning av quetiapin med andra antidepressiva medel.

Metabol risk

Med tanke på den observerade risken för försämrad metabol profil, t.ex. förändringar i vikt, blodglukos (se Hyperglykemi) och lipider, som setts i kliniska studier, ska patienternas metaboliska parametrar mätas när behandlingen sätts in och förändringar av dessa parametrar ska regelbundet kontrolleras under hela behandlingstiden. Försämring av dessa parametrar ska hanteras enligt klinisk praxis (se även Biverkningar).

Extrapyramidala symtom

I placebokontrollerade kliniska studier på vuxna patienter sågs en ökad förekomst av extrapyramidala symtom (EPS) vid behandling med quetiapin jämfört med placebo hos patienter med depressiva episoder av bipolär sjukdom (se Biverkningar och Farmakodynamik).

Användning av quetiapin har varit förenad med utveckling av akatisi, kännetecknad av en subjektivt obehaglig eller besvärande rastlöshet och ett behov av att röra sig som ofta åtföljs av en oförmåga att sitta eller stå stilla. Det är mest sannolikt att detta uppträder under de första veckorna av behandlingen. För patienter som utvecklar dessa symtom kan en dosstegring vara skadlig.

Tardiv dyskinesi

Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder bör man överväga att reducera dosen eller avbryta behandlingen med quetiapin. Symtomen på tardiv dyskinesi kan förvärras eller till och med uppstå efter avbruten behandling (se Biverkningar).

Somnolens och yrsel

Behandling med quetiapin har förknippats med somnolens och liknande symtom, såsom sederig (se Biverkningar). I kliniska

studier med behandling av patienter med bipolär depression kom symtomdebuten vanligtvis inom de tre första dagarna och var övervägande av mild till måttlig intensitet. Patienter som får en betydande somnolens kan behöva mer frekvent läkarkontakt i minst 2 veckor från tillslag av somnolens eller till dess att symtomen avtar, och utsättning av behandlingen kan övervägas.

Ortostatisk hypotension

Quetiapinbehandling har förknippats med ortostatisk hypotension och relaterad yrsel (se Biverkningar) vilka liksom somnolens vanligen sätter in under den initiala dositreringsperioden. Detta skulle kunna öka förekomsten av skador till följd av olycka (fall), speciellt i den äldre populationen. Man ska därför råda patienterna att vara försiktiga tills de känner till de eventuella biverkningarna av medicineringen.

Quetiapin ska användas med försiktighet av patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller andra tillstånd som predisponerar för hypotoni. Dosreduktion eller långsammare titreringshastighet bör övervägas om patienten får ortostatisk hypotension, särskilt för patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom.

Sömnapné syndrom

Sömnapné syndrom har rapporterats hos patienter som använt quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får CNS-depressiva medel och har sömnapné i anamnesen eller löper risk att få sömnapné, såsom de som är överviktiga/feta eller är män.

Kramper

I kontrollerade kliniska studier sågs ingen skillnad i incidensen av kramper för patienter behandlade med quetiapin eller placebo. Det finns inga tillgängliga data för incidensen av kramper för patienter som tidigare har haft krampanfall. Liksom med andra antipsykotika bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med kramper i anamnesen (se Biverkningar).

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom har setts i samband med antipsykotisk behandling, inklusive behandling med quetiapin (se Biverkningar). Kliniska symtom innefattar hypertermi, förändrad mental status, muskelstelhet, autonom instabilitet och stegring av kreatinfosfokinas. I detta fall bör quetiapin sättas ut och lämplig medicinsk behandling ges.

Svår neutropeni och agranulocytos

Svår neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) har rapporterats i kliniska studier med quetiapin. De flesta fallen av svår neutropeni har uppkommit inom de första behandlingsmånaderna. Det fanns inget tydligt dos samband. Erfarenhet efter marknads-introduktion har visat att vissa fall var fatala. Möjliga riskfaktorer för neutropeni inkluderar befintlig låg halt av vita blodkroppar och tidigare läkemedelsinducerad neutropeni. Vissa fall förekom dock hos patienter utan befintliga riskfaktorer. Behandling med quetiapin ska avbrytas hos patienter med neutrofilantal $<1,0 \times 10^9/l$. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på infektion och neutrofilantalet ska följas (tills det överstiger $1,5 \times 10^9/l$) (se Farmakodynamik).

Neutropeni bör övervägas hos patienter med infektion eller feber, i synnerhet om det inte finns uppenbar(a) predisponerande faktor(er), och bör behandlas enligt klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken och symtom som tyder på agranulocytos eller infektion (t.ex. feber, svaghet, letargi eller halsont) under behandlingen med Seroquel. Räkning av vita blodkroppar och absolut neutrofilantal (ANC) ska göras omedelbart på dessa patienter, särskilt i frånvaro av predisponerande faktorer.

Antikolinerga (muskarina) effekter

Norquetiapin, en aktiv metabolit av quetiapin, har måttlig till stark affinitet för flera subtyper av muskarina receptorer. Detta bidrar till biverkningar som speglar antikolinerga effekter när quetiapin används i rekommenderade doser, när det används samtidigt som andra läkemedel med antikolinerga effekter och vid överdosering. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med aktuell diagnos eller tidigare anamnes på urinretention, kliniskt signifikant prostatahypertrofi, tarmobstruktion eller relaterade tillstånd, ökat intraokulärt tryck eller trångvinkelglaukom (se Interaktioner, Biverkningar, Farmakodynamik och Överdoserings).

Interaktioner

Se även under avsnittet Interaktioner.

Samtidig administrering av quetiapin och en kraftfull inducerare av leverenzym, såsom karbamazepin eller fenytoin, sänker avsevärt plasmakoncentrationen av quetiapin. Detta kan påverka effekten

av quetiapin. Quetiapinbehandling av patienter som använder enzyminducerare bör bara initieras om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger riskerna vid ett utsättande av enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen av enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzymer (t.ex. natriumvalproat).

Vikt

Viktuppgång har rapporterats hos patienter som har behandlats med quetiapin och bör övervakas och hanteras på kliniskt lämpligt sätt i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika (se Biverkningar och Farmakodynamik).

Hyperglykemi

Hyperglykemi och/eller utveckling eller försämring av diabetes, ibland förenad med ketoacidosis eller koma, har rapporterats i sällsynta fall, inklusive några fatala fall (se Biverkningar). I vissa fall har en tidigare viktökning rapporterats som kan vara en predisponerande faktor. Adekvat klinisk övervakning rekommenderas i enlighet med använda riktlinjer för antipsykotika. Patienter som behandlas med någon typ av antipsykotiska medel, inklusive quetiapin, ska observeras med avseende på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och svaghet) och patienter med diabetes mellitus eller med riskfaktorer för diabetes mellitus ska kontrolleras regelbundet, med avseende på försämrade glukoskontroll. Patientens vikt ska kontrolleras regelbundet.

Lipider

Förhöjda nivåer av triglycerider, LDL- och totalt kolesterol, samt sänkta nivåer av HDL-kolesterol har observerats i kliniska prövningar med quetiapin (se Biverkningar). Förändrade lipidnivåer ska hanteras enligt klinisk praxis.

QT-förlängning

I kliniska studier och vid användning i enlighet med produktresumén förknippades inte quetiapin med en bestående ökning av absoluta QT-intervall. Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall rapporterats för quetiapin i terapeutiska doser (se Biverkningar) och vid överdosering (se Överdoserings). I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör man vara försiktig då quetiapin förskrivs till patienter med kardiovaskulär sjukdom eller med QT-förlängning i familjehistoriken. Försiktighet bör också iakttas när quetiapin antingen förskrivs tillsammans med läkemedel som är kända att förlänga QT—intervallet, eller vid samtidig administrering av neuroleptika, särskilt hos äldre, hos patienter med kongenitalt långt QT-syndrom, hjärtsvikt, hjärthypertrofi, hypokalemi eller hypomagnesemi (se Interaktioner).

Kardiomyopati och myokardit

Kardiomyopati och myokardit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen men något orsakssamband med quetiapin har inte fastställts. Behandlingen med quetiapin ska bedömas på nytt hos patienter med misstänkt kardiomyopati eller myokardit.

Utsättning

Akuta utsättningsssymtom såsom sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet har beskrivits

efter abrupt utsättning av quetiapin. En gradvis utsättning under en period på minst en till två veckor rekommenderas (se Biverkningar).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Quetiapin är inte godkänt för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

I randomiserade placebokontrollerade studier har man för några atypiska antipsykotika sett en cirka trefaldigt ökad risk för cerebrovaskulära biverkningar bland demenspatienter.

Verkningsmekanismen för denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller för andra patientgrupper. Quetiapin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

I en meta-analys med atypiska antipsykotika har det rapporterats att äldre patienter med demensrelaterad psykos löper högre risk att dö jämfört med placebo. I två 10-veckors placebokontrollerade quetiapinstudier med samma patientgrupp (n=710; medelålder: 83 år; intervall: 56-99 år) var incidensen för mortalitet bland patienter behandlade med quetiapin 5,5 % jämfört med 3,2 % i placebogrupper. Patienterna i dessa studier dog av en mängd olika skäl, i enlighet med vad som kunde förväntas för denna grupp.

Äldre patienter med Parkinsons sjukdom/parkinsonism

En populationsbaserad retrospektiv studie av quetiapin för behandling av patienter med depression visade en ökad risk för dödsfall under användning av quetiapin hos patienter i ålder > 65

år. Detta samband förekom inte när patienter med Parkinsons sjukdom togs ur analysen. Försiktighet bör iakttas om quetiapin förskrivs till äldre patienter med Parkinsons sjukdom.

Dysfagi

Dysfagi (se Biverkningar) har rapporterats vid användning av quetiapin. Quetiapin ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Förstoppning och tarmobstruktion

Förstoppning är en riskfaktor för tarmobstruktion. Förstoppning och tarmobstruktion har rapporterats med quetiapin (se Biverkningar). Detta inkluderar rapporterade dödsfall hos patienter som löper större risk för tarmobstruktion, inklusive de som får flera läkemedel samtidigt vilka minskar tarmmotiliteten och/eller kanske inte rapporterar symtom på förstoppning. Patienter med tarmobstruktion/ileus ska behandlas akut och övervakas noga.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats under behandling med antipsykotika. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE bör alla eventuella riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med quetiapin, och förebyggande åtgärder vidtas.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen. Även om inte samtliga fall i rapporterna efter marknadsintroduktionen uppvisade riskfaktorer, hade många

patienter faktorer som är kända att vara förknippade med pankreatit, såsom förhöjda triglyceridnivåer (se Varningar och försiktighet), gallsten och alkoholkonsumtion.

Ytterligare information

Det finns begränsade data angående quetiapin i kombination med valproat eller litium vid behandling av akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl (se Biverkningar och Farmakodynamik). Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan.

Laktos

Seroquetabletter innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Felaktig användning och missbruk

Fall av felaktig användning och missbruk har rapporterats. Försiktighet kan behöva iakttas vid förskrivning av quetiapin till patienter med en historia av alkohol- eller drogmissbruk.

Interaktioner

På grund av quetiapins primära effekter på centrala nervsystemet bör försiktighet iakttas vid kombination med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som får andra läkemedel som har antikolinerga (muskarina) effekter (se Varningar och försiktighet).

Cytokrom P450 (CYP) 3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. I en interaktionsstudie på friska frivilliga sågs en 5- till 8-faldig ökning av AUC för quetiapin vid samtidig administrering av quetiapin (25 mg) och ketokonazol, en hämmare av CYP3A4. Samtidig användning av quetiapin och hämmare av CYP3A4 är därför kontraindicerat. Det är inte heller rekommenderat att konsumera grapefruktjuice under pågående terapi med quetiapin.

En multipeldos-studie på patienter utfördes med syfte att fastställa farmakokinetiken för quetiapin givet före och under behandling med karbamazepin, en känd inducerare av leverenzym. Studien visade att samtidig administrering av karbamazepin signifikant ökar clearance för quetiapin.

Denna ökning av clearance minskade systemisk exponering för quetiapin (mätt som AUC) till i genomsnitt 13 % av den exponering som ses vid administrering av enbart quetiapin, och en ännu kraftigare minskning sågs hos vissa patienter.

Denna interaktion kan leda till lägre plasmakoncentrationer, vilket kan påverka effekten av quetiapin. Samtidig användning av quetiapin och fenytoin (en annan mikrosomal enzyminducerare) gav kraftigt ökat clearance för quetiapin med ca 450 %.

Quetiapinbehandling av patienter som använder enzyminducerare bör bara inledas om läkaren anser att fördelarna med quetiapin överväger risken vid utsättande av behandlingen med enzyminducerare. Det är viktigt att alla justeringar av dosen enzyminducerare sker gradvis och att enzyminduceraren, om nödvändigt, ersätts med ett läkemedel som inte inducerar dessa enzym (t.ex. natriumvalproat) (se Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av de antidepressiva läkemedlen imipramin (en känd CYP2D6-hämmare) eller fluoxetin (en känd CYP3A4- och CYP2D6-hämmare).

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte signifikant vid samtidig administrering av antipsykotika som risperidon eller haloperidol. Vid samtidig användning av quetiapin och tioridazin sågs en ökning i quetiapinclearance med ca 70 %.

Farmakokinetiken för quetiapin påverkades inte vid samtidig administrering med cimetidin.

Litiums farmakokinetik påverkades inte av samtidig administrering av quetiapin.

I en 6-veckors randomiserad studie av litium och Seroquel Depot jämfört med placebo och Seroquel Depot hos vuxna patienter med akut mani, observerades en högre incidens av extrapyramidalt relaterade händelser (särskilt tremor), somnolens och viktökning i gruppen med litium som tillägg jämfört med gruppen med placebo som tillägg (se Farmakodynamik).

Farmakokinetiken för natriumvalproat och quetiapin påverkades inte i någon kliniskt relevant utsträckning vid samtidig administrering. En retrospektiv studie på barn och ungdomar som fick valproat, quetiapin eller båda fann en högre incidens av leukopeni och neutropeni i kombinationsgruppen jämfört med monoterapigrupperna.

Formella interaktionsstudier med ofta använda kardiovaskulära läkemedel har inte genomförts.

Försiktighet bör iakttas när quetiapin används tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka elektrolytrubbningar eller öka QT-intervallet.

Det har förekommit rapporter om falskt positiva resultat i enzymimmunanalyser för metadon och tricykliska antidepressiva hos patienter som behandlats med quetiapin. Vid tveksamma resultat från immunanalysscreening rekommenderas att man bekräftar analysen med lämplig kromatografisk metod.

Graviditet

Kategori B:3.

Första trimestern

Den måttliga mängd data som publicerats om exponering under graviditet (dvs.

300-1 000 graviditetsutfall), inklusive individuella rapporter och några observationsstudier, tyder inte på någon ökad risk för missbildningar orsakade av behandlingen. Någon definitiv slutsats grundad på samtliga tillgängliga data kan emellertid inte dras. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter). Quetiapin ska därför endast ges under graviditet om nyttan överväger de potentiella riskerna.

Tredje trimestern

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive quetiapin) under graviditetens tredje trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller

utsättningsssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Grupp IVb.

Baserat på mycket begränsade data i publicerade rapporter om quetiapinutsöndring i bröstmjolk tycks utsöndringen av quetiapin vid terapeutiska doser variera. I avsaknad av tillförlitliga data måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Seroquel efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekterna av quetiapin på fertiliteten hos människa har inte undersökts. Effekter relaterade till förhöjda prolaktinnivåer har observerats hos råttor, men dessa resultat har ingen direkt relevans för människa (se Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Trafik

På grund av den primära CNS-effekten kan quetiapin påverka reaktionsförmågan. Patienten bör därför uppmanas att inte köra bil eller använda maskiner, förrän det är klarlagt hur han eller hon påverkas.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna för quetiapin ($\geq 10\%$) är somnolens, yrsel, muntorrhet, huvudvärk, utsättningsssymtom, höjningar av serumtriglyceridnivåer, höjningar av totalt kolesterol (främst LDL-kolesterol), sänkningar av HDL-kolesterol, viktökning, sänkt hemoglobinvärde och extrapyramidala symtom.

Frekvensen för de biverkningar som förknippas med quetiapinbehandling är givna i tabellform nedan (tabell 1) i enlighet med det format som rekommenderas av Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabell 1 Biverkningar förknippade med quetiapinbehandling

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sänkt hemo-gl obinnivå ²²	Leukopeni ^{1, 28} , minskat neutrofil antal, ökat eosinofil antal ²⁷	Neutropeni ¹ , trombocytopeni, anemi, minskat trombocytantal ¹³	Agranulocytos ²⁶		
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet (inklusive allergiska		Anafylaktisk reaktion ⁵	

			hudreaktioner)			
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperprolaktinemi ¹⁵ , minskning av totalt T ₄ ²⁴ , minskning av fritt T ₄ ²⁴ , minskning av totalt T ₃ ²⁴ , ökning av TSH ²⁴	Minsknig av fritt T ₃ ²⁴ , hypotyreooidism ²¹		Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Förhöjda triglyceridnivåer i serum ¹⁰ , Förhöjt totalkolesterol (främst	Ökad aptit, blodglukosnivå förhöjd till hyperglykemi ⁶ ,	Hyponatremi ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , försämring av befintlig diabetes	Metabolt syndrom ²⁹		

	LDL-kolesterol) ¹¹ ,30 Sänkt HDL-kolesterol ¹⁷ ,30 Viktökning ⁸ ,30					
<i>Psykiska störningar</i>		Abnorma drömmar och mardrömmar, Suicidtankar och suicidbeteende ²⁰		Somnambulism och relaterade reaktioner som att tala i sömnen och sömnrelaterade ätstörningar		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel ⁴ ,16, somnolens ² ,16, huvudvärk, extrapyr	Dysartri	Kramper ¹ , restless legs (RLS), tardiv dyskinesi			

	amidala symtom ¹ , 21		1, 5, synkope 4,16			
<i>Hjärtat</i>		Takykardi ⁴ , Palpitationer ²³	QT-förlängning ^{1,1} Bradykardi ³ 2			
<i>Ögon</i>		Dimsyn				
<i>Blodkärl</i>		Ortostatisk hypotension ^{4,16}		Venös tromboembolism ¹		Stroke ³³
<i>Andningsvägar, bröstkor g och mediastinum</i>		Dyspné ² 3	Rinit			
<i>Magtarmkanalen</i>	Muntorrhet	Förstoppning, dyspepsi, kräkningar ²⁵	Dysfagi ⁷	Pankreatit ¹ , tarmobstruktion/il eus		
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt aspartataminotransferas	Gulsot ⁵ , hepatit		

		(ALAT) i serum ³ , förhöjt gamma- GT ³	(ASAT) i serum ³			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					Angioödem ⁵ , Stevens-Johnsons syndrom ⁵	Toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, Läkemedels-utlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					Rabdomyolys	
<i>Njurar och</i>			Urinretention			

<i>urinvägar</i>						
<i>Graviditet, puerperium och perinatal period</i>						Neonatal utsättnings-syndrom ³¹
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Sexuell dysfunktion	Priapism, galaktorré, bröstsvullnad, menstruationsrubning		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Utsättnings-symtom ^{1,9}	Mild asteni, perifert ödem, irritabilitet, feber		Malignt neuroleptikasyndrom ¹ , hypotermi		
<i>Undersökningar</i>				Förhöjt kreatinfosfokinas i blod ¹⁴		

(1) Se Varningar och försiktighet

- (2) Somnolens kan inträffa, företrädesvis under de första två behandlingsveckorna och försvinner vanligen vid fortsatt administrering av quetiapin.
- (3) Asymtomatiska ökning (förändring från normal nivå till $>3 \times$ ULN vid någon tidpunkt) av serumtransaminaser (ALAT, ASAT) eller gamma-GT har observerats hos vissa patienter som behandlats med quetiapin. Dessa ökning var i de flesta fall reversibla under fortsatt quetiapinbehandling.
- (4) Liksom andra antipsykotika som blockerar alfa-1-adrenerga receptorer kan quetiapin ofta inducera ortostatisk hypotension, förknippad med yrsel, takykardi och hos vissa patienter synkope. Detta inträffar framförallt under den initiala dositreringsperioden (se Varningar och försiktighet)
- (5) Beräkning av frekvens för dessa biverkningar bygger endast på data som erhållits efter marknadsintroduktion.
- (6) Fasteblodglukos på ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) eller icke fastande blodglukos på ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle.
- (7) Ökad förekomst av dysfagi vid behandling med quetiapin jämfört med placebo har endast observerats i kliniska studier av bipolär depression..
- (8) Baserat på >7 % ökning i kroppsvikt från baseline. Uppkommer främst under behandlingens första veckor hos vuxna.
- (9) Följande utsättningssymtom sågs mest frekvent i akuta placebokontrollerade kliniska prövningar vid monoterapi, som utvärderade utsättningssymtom: sömnlöshet, illamående, huvudvärk, diarré, kräkningar, yrsel och irritabilitet. Incidensen av dessa reaktioner hade minskat signifikant 1 vecka efter utsättning.
- (10) Triglycerider ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) vid åtminstone ett tillfälle (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (patienter <18 år).

(11) Kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (patienter ≥ 18 år) eller ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (patienter < 18 år) vid åtminstone ett tillfälle. En ökning av LDL-kolesterolvärdet på ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) har varit en mycket vanlig observation. Genomsnittlig förändring hos patienter med denna förhöjning var 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

(12) Se nedanstående text

(13) Trombocytantal $\leq 100 \times 10^9$ /l vid åtminstone ett tillfälle.

(14) Baserat på biverkningsrapporter från kliniska studier av förhöjt kreatinfosfokinas i blodet som inte var associerat till malignt neuroleptikasyndrom

(15) Prolaktinnivåer (patienter med ålder > 18 år): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) män; > 30 μ g/l ($> 1\,304,34$ pmol/l) kvinnor oberoende av tidpunkt

(16) Kan leda till fall

(17) HDL-kolesterol: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) för män; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) för kvinnor oberoende av tidpunkt.

(18) Förekomst av patienter som fått QTc-förändring från < 450 ms till ≥ 450 ms med en ≥ 30 ms förlängning. I placebokontrollerade kliniska studier med quetiapin är den genomsnittliga förändringen och incidensen av patienter med en förändring till en kliniskt signifikant nivå jämförbar med placebo.

(19) Förändring från > 132 mmol/l till ≤ 132 mmol/l vid minst ett tillfälle.

(20) Fall av suicidtankar och suicidbeteende har rapporterats under behandling med quetiapin eller kort tid efter utsättande av behandling (se Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

(21) Se Farmakodynamik.

(22) En sänkning av hemoglobinvärdet till ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) hos män, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) hos kvinnor vid minst ett tillfälle förekom hos 11 % av quetiapinpatienterna i samtliga studier

inklusive öppna uppföljningsstudier. För dessa patienter var den genomsnittliga maximala sänkningen av hemoglobinvärdet vid någon tidpunkt $-1,50$ g/dl.

(23) Dessa rapporter förekom ofta vid takykardi, yrsel, ortostatisk hypotension och/eller bakomliggande hjärt-/luftvägssjukdom.

(24) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar av totalt T_4 , fritt T_4 , totalt T_3 och fritt T_3 definieras som $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) och förändring av TSH är >5 mIE/l vid någon tidpunkt.

(25) Baserat på den ökade frekvensen av kräkningar hos äldre patienter (≥ 65 år).

(26) Baserat på förändring av antal neutrofiler från $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline till $<0,5 \times 10^9/l$ vid någon tidpunkt under behandlingen och baserat på patienter med svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/l$) och infektion under alla kliniska prövningar med quetiapin (se Varningar och försiktighet.).

(27) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i eosinofilantal definieras som $>1 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.

(28) Baserat på förändringar från normalt baselinevärde till potentiellt kliniskt viktigt värde vid någon tidpunkt efter baseline i alla studier. Förändringar i Lkc definieras som $\leq 3 \times 10^9$ celler/l vid någon tidpunkt.

(29) Baserat på biverkningsrapporter om metabolt syndrom från alla kliniska prövningar med quetiapin.

(30) Hos vissa patienter observerades en försämring av mer än en av de metabola faktorerna vikt, blodglukos och lipider i kliniska studier (se Varningar och försiktighet).

(31) Se Graviditet.

(32) Kan förekomma vid eller nära initiering av behandling och vara förknippad med hypotoni och/eller synkope. Frekvensen baseras på biverkningsrapporter om bradykardi och relaterade händelser i alla kliniska studier med quetiapin.

(33) Baserat på en retrospektiv icke-randomiserad epidemiologisk studie.

Fall med QT-förlängning, ventrikulär arytm, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd och torsades de pointes har rapporterats vid användning av neuroleptika och är att betrakta som klasseffekter.

Svåra hudreaktioner (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med quetiapinbehandling.

Pediatrik population

Samma biverkningar som beskrivits ovan för vuxna måste beaktas för barn och ungdomar. Nedanstående tabell sammanfattar biverkningar som uppträder i en högre frekvenskategori hos barn och ungdomar (10–17 år) än i den vuxna populationen eller biverkningar som ej har identifierats i den vuxna populationen.

Tabell 2 Biverkningar hos barn och ungdomar förknippade med quetiapinbehandling, vilka förekommer i högre frekvens än hos vuxna eller inte har identifierats i den vuxna populationen

Biverkningsfrekvenserna indelas enligt följande: mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
<i>Endokrina systemet</i>	Förhöjda prolaktinvärden ¹	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad aptit	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Extrapyramidala symtom ^{3, 4}	Synkope
<i>Blodkärl</i>	Blodtryckshöjning ²	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Rinit
<i>Magtarmkanalen</i>	Kräkningar	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Irritabilitet ³

1. Prolaktinnivåer (patienter < 18 år): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) pojkar; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) flickor vid valfri tidpunkt. Mindre än 1 % av patienterna fick en höjning till en prolaktinnivå >100 µg/l.
2. Baserat på förändringar över kliniskt signifikanta tröskelvärden (anpassade från kriterierna från amerikanska National Institutes of Health) eller höjningar på >20 mm Hg för systoliskt eller >10 mm Hg för diastoliskt blodtryck vid valfri tidpunkt i två akuta (3-6 veckor långa) placebokontrollerade studier på barn och ungdomar.

3. Kommentar: Frekvensen överensstämmer med den som observerats hos vuxna, men kan vara förenad med andra kliniska implikationer hos barn och ungdomar än hos vuxna.
4. Se Farmakodynamik

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Rapporterade symtom har i allmänhet varit förstärkningar av den aktiva substansens kända farmakologiska effekter, dvs. dåsighet och sedering, takykardi, hypotoni och antikolinerga effekter.

Överdoser kan leda till förlängt QT-intervall, kramper, status epilepticus, rabdomyolys, andningsdepression, urinretention, förvirring, delirium och/eller agitation, koma och död.

Patienter med befintlig svår kardiovaskulär sjukdom kan löpa högre risk för effekter av överdoser. (Se Varningar och försiktighet, Ortostatisk hypotension).

Behandling av överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot quetiapin. Vid allvarliga symtom bör möjligheten att flera läkemedel är involverade utredas. Intensivvårdsbehandling rekommenderas (säkrade luftvägar, säkrad syretillförsel och andning, övervakning samt understödande åtgärder av kardiovaskulära systemet).

Baserat på publicerad litteratur kan patienter med delirium och agitation och tydligt antikolinergt syndrom behandlas med fysostigmin 1-2 mg (under kontinuerlig EKG-övervakning). Detta rekommenderas inte som standardbehandling på grund av en potentiell negativ effekt av fysostigmin på hjärtats fortledning. Fysostigmin kan användas om det inte finns några EKG-avvikelser. Använd inte fysostigmin vid arytmier, någon grad av hjärtblock eller QRS-breddning.

Förhindrande av absorption vid överdos har inte studerats, men magsköljning kan vara indicerat vid allvarligare fall av förgiftning och ska om möjligt utföras inom 1 timme efter intag. Administrering av aktivt kol bör övervägas.

Vid överdosering av quetiapin ska refraktär hypotoni behandlas med lämpliga åtgärder såsom intravenös vätska och/eller sympatomimetika. Adrenalin och dopamin ska undvikas, eftersom beta stimulering kan ge förvärrad hypotoni vid quetiapininducerad alfa-blockad.

Noggrann medicinsk övervakning ska fortgå tills patienten återhämtat sig.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Quetiapin är ett atypiskt antipsykotikum. Quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin interagerar med ett flertal neurotransmittorreceptorer. Quetiapin och norquetiapin har affinitet till serotonin (5HT₂)-, dopamin D₁- och D₂-receptorer i hjärnan. Denna kombination av receptorantagonism, med en högre affinitet för 5HT₂- än D₂-receptorer, förmodas medverka till Seroquels kliniska antipsykotiska egenskaper och låga benägenhet för extrapyramidala biverkningar (EPS) jämfört med typiska antipsykotika. Quetiapin och norquetiapin har ingen märkbar affinitet till bensodiazepinreceptorer men hög affinitet till histaminerga och adrenerga alfa₁-receptorer och måttlig affinitet till adrenerga alfa₂-receptorer. Quetiapin har också låg eller ingen affinitet för muskarina receptorer, medan norquetiapin har måttlig till hög affinitet till flera olika muskarina receptorer, vilket kan förklara antikolinerga (muskarina) effekter. Norquetiapins hämning av NET och partiella agonisteffekt på 5HT_{1A}-receptorer kan bidra till Seroquels terapeutiska effekt som ett antidepressivum.

Farmakodynamisk effekt

Quetiapin har visat effekt i test avseende antipsykotisk aktivitet, såsom "betingat undvikande" (conditioned avoidance, CAR). Det motverkar också effekten av dopaminagonister, studerat antingen med avseende på beteende eller elektrofysiologi, och ökar koncentrationen av dopaminmetaboliter, ett neurokemiskt index för D₂-receptorblockad.

I prekliniska test, med syfte att undersöka risk för EPS, liknar quetiapin inte typiska antipsykotika utan uppvisar en atypisk profil.

Quetiapin ger inte upphov till dopamin D_2

-receptor-hypersensitivitet vid kronisk administrering och ger endast svag katalepsi vid effektiva D_2 -receptor-blockerande doser.

Quetiapin uppvisar selektivitet för det limbiska systemet genom depolariserande blockad av mesolimbiska men inte nigrostriatala dopamininnehållande neuroner vid kronisk administrering.

Quetiapin orsakar minimal dystoni hos haloperidolsensibiliserade eller läkemedelsnaiva Cebus-apor efter både akut och kronisk administrering. (se Biverkningar).

Klinisk effekt

Schizofreni: I tre placebokontrollerade kliniska studier på patienter med schizofreni, där varierande doser av quetiapin användes, sågs ingen skillnad mellan Seroquel- och placebogrupperna med avseende på incidens av EPS eller samtidig användning av antikolinerg medicinering. Inga evidens på ökning i EPS eller samtidig användning av antikolinergika sågs i en placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekten av quetiapin i fasta doser från 75 mg/dag till 750 mg/dag. Långtidseffekten av Seroquel på återfallsprevention vid schizofreni har inte verifierats i blindade kliniska prövningar. Öppna studier på patienter med schizofreni har dock visat att quetiapin effektivt upprätthåller den kliniska förbättringen under fortsatt behandling av patienter som initialt svarade på behandlingen. Detta tyder på långtidseffekt.

Bipolär sjukdom: I fyra placebokontrollerade kliniska studier utvärderades Seroqueldoser på upp till 800 mg/dag för behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad. I två av studierna användes Seroquel i monoterapi och i två studier användes Seroquel i kombination med litium eller valproat. Ingen skillnad sågs mellan Seroquel- och placebogrupperna med avseende

på incidens av EPS eller samtidig användning av antikolinerg mediciner.

Vid behandling av maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad i två monoterapistudier visade sig Seroquel vara effektivare än placebo med avseende på reduktion av maniska symtom vid behandlingsvecka 3 och 12. Det finns ingen information från långtidsstudier som visar på Seroquels effekt beträffande förebyggande av efterföljande maniska eller depressiva episoder. Data från kombinationsbehandling med Seroquel och valproat eller litium vid akuta maniska episoder av måttlig till allvarlig svårighetsgrad (vid behandlingsvecka 3 och 6) är begränsad. Kombinationsbehandlingen tolererades emellertid väl. Additiv effekt visades i 3:e behandlingsveckan. En andra studie visade inte någon additiv effekt i 6:e behandlingsveckan.

Hos patienter som svarade på behandlingen var medeldosen Seroquel under sista veckan cirka 600 mg/dag, och cirka 85 % av de som svarade på behandlingen fick doser i intervallet 400 till 800 mg/dag.

I fyra kliniska studier med 8 veckors behandling av patienter med måttliga till svåra depressiva episoder vid bipolär I och bipolär II var Seroquel 300 mg och 600 mg signifikant överlägsna placebo för de relevanta effektmåtten: genomsnittlig förbättring enligt MADRS och för behandlingssvar definierat som minst 50 % förbättring i MADRS-skalans poängvärde från baseline. Det var ingen skillnad i effektstyrka mellan patienter som fick 300 mg Seroquel och dem som fick 600 mg.

I två av dessa studier visade det sig vid uppföljning att långtidsbehandling av patienter som svarat på Seroquel 300 mg eller 600 mg var effektivare än placebo med avseende på depressiva symtom, men inte med avseende på maniska symtom.

I två studier av återfallsprevention då Seroquel har utvärderats i kombination med stämningsstabiliserare hos patienter med maniska, depressiva eller blandade episoder, visade sig kombinationsbehandling med quetiapin vara överlägsen monoterapi med stämningsstabiliserare avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, depressiva eller blandade episoder). Seroquel administrerades två gånger dagligen med en total dos på 400 till 800 mg per dag i kombination med litium eller valproat.

I en 6-veckors, randomiserad studie av litium och Seroquel Depot jämfört med placebo och Seroquel Depot hos vuxna patienter med akut mani var skillnaden i genomsnittlig förbättring av YMRS mellan gruppen med litium som tillägg och gruppen med placebo som tillägg 2,8 poäng och skillnaden i % som svarade (definierad som 50 % förbättring från baseline för YMRS) var 11 % (79 % i gruppen med litium som tillägg mot 68 % i gruppen med placebo som tillägg).

I en långtidsstudie (upp till två års behandling) där återfallsprofylax utvärderades för patienter med maniska, depressiva eller blandade stämningsepisoder var quetiapin överlägsen placebo avseende ökad tid till återfall av någon stämningsepisod (maniska, depressiva eller blandade episoder) hos patienter med bipolär sjukdom typ I. Antalet patienter med en stämningsepisod var 91 (22,5 %) i quetiapingruppen, 208 (51,1 %) i placebogruppern

respektive 95 (26,1 %) i litiumgruppen. När man jämförde behandlingsresultaten av fortsatt quetiapinbehandling med behandlingsresultaten vid preparatbyte till litium för patienter som svarat på quetiapin, tycks inte byte till litium leda till ökad tid till återfall i en stämningsepisod.

Kliniska prövningar har visat att Seroquel är effektivt vid schizofreni och mani när det ges två gånger dagligen, trots att quetiapin har en halveringstid på ca 7 timmar. Detta stöds också av data från en PET (positron emission tomography)-studie, i vilken det framkom att quetiapin blockerar 5HT₂- och D₂-receptorer i upp till 12 timmar. Säkerhet och effekt för högre doser än 800 mg/dag har inte utvärderats.

Klinisk säkerhet

I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier av schizofreni och bipolär mani var den samlade förekomsten av extrapyramidala symtom jämförbar med placebo (schizofreni: 7,8 % för quetiapin och 8,0 % för placebo; bipolär mani: 11,2 % för quetiapin och 11,4 % för placebo). I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier på egentlig depression och bipolär depression sågs högre frekvens av extrapyramidala symtom hos quetiapinbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I placebokontrollerade korttidsstudier på bipolär depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 8,9 % för quetiapin jämfört med 3,8 % för placebo. I placebokontrollerade kliniska korttidsstudier med monoterapi vid egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 5,4 % för Seroquel Depot och 3,2 % för placebo. I en placebokontrollerad korttidsstudie med monoterapi på äldre patienter med egentlig depression var den samlade incidensen av extrapyramidala symtom 9,0 % för Seroquel Depot

och 2,3 % för placebo. Vid såväl bipolär depression som egentlig depression översteg incidensen av de individuella biverkningarna (t.ex. akatisi, extrapyramidala symtom, tremor, dyskinesi, dystoni, rastlöshet, ofrivilliga muskelsammandragningar, psykomotorisk hyperaktivitet och muskelstelhet) inte 4 % i någon behandlingsgrupp.

I placebokontrollerade korttidsstudier (i intervall på 3-8 veckor) med fast dos (50 mg/dag till 800 mg/dag) varierade den genomsnittliga viktökningen för quetiapinbehandlade patienter mellan 0,8 kg för dosen om 50 mg/dag till 1,4 kg för dosen om 600 mg/dag (med lägre ökning för dosen om 800 mg/dag), jämfört med 0,2 kg för de placebobehandlade patienterna. Procentandelen quetiapinbehandlade patienter som gick upp ≥ 7 % i kroppsvikt varierade mellan 5,3 % för dosen om 50 mg/dag till 15,5 % för dosen om 400 mg/dag (med lägre ökning för doserna om 600 och 800 mg/dag), jämfört med 3,7 % för placebobehandlade patienter.

En 6-veckors, randomiserad studie av litium och Seroquel Depot jämfört med placebo och Seroquel Depot hos vuxna patienter med akut mani indikerade att kombinationen av Seroquel Depot och litium leder till fler biverkningar (63 % mot 48 % för Seroquel Depot i kombination med placebo). Säkerhetsresultaten visade en högre incidens av extrapyramidala symtom, som rapporterades hos 16,8 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 6,6 % i gruppen med placebo som tillägg, varav de flesta bestod av tremor som rapporterades hos 15,6 % av patienterna i gruppen med litium som tillägg och 4,9 % i gruppen med placebo som tillägg. Incidensen av somnolens var högre i gruppen med Seroquel Depot med litium som tillägg (12,7 %) jämfört med gruppen med Seroquel Depot med placebo som tillägg (5,5 %). Dessutom hade

en högre procentuell andel av de patienter som behandlades i gruppen med litium som tillägg (8,0 %) en viktökning (≥ 7 %) i slutet av behandlingen jämfört med patienter i gruppen med placebo som tillägg (4,7 %).

I långtidsstudier av förebyggande av återfall ingick en öppen period (mellan 4 och 36 veckor) under vilken patienterna behandlades med quetiapin, följt av en randomiserad utsättningsperiod under vilken patienterna randomiserades till quetiapin eller placebo. För patienter som randomiserades till quetiapin var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,56 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 3,22 kg, jämfört med baseline för den öppna perioden. För patienter som randomiserades till placebo var den genomsnittliga viktökningen under den öppna perioden 2,39 kg och vid vecka 48 av den randomiserade perioden var den genomsnittliga viktökningen 0,89 kg, jämfört med baseline för den öppna perioden.

I placebokontrollerade studier av äldre patienter med demensrelaterad psykos var incidensen av cerebrovaskulära biverkningar per 100 patientår inte högre för quetiapinbehandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

Incidensen av åtminstone en förändring till neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ var 1,9 % hos patienter behandlade med quetiapin jämfört med 1,5 % hos patienter behandlade med placebo i alla placebokontrollerade korttidsstudier med monoterapi hos patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline. Incidensen av förändringar till $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ var densamma (0,2 %) hos patienter som behandlades med quetiapin som hos

placebobehandlade patienter. I alla kliniska studier (placebokontrollerade studier, öppna studier, studier med aktiv jämförelsearm) på patienter med ett neutrofilantal $\geq 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline var incidensen 2,9 % för åtminstone en förändring till neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ och för en förändring till $< 0,5 \times 10^9/l$ var den 0,21 % hos patienter behandlade med quetiapin.

Quetiapinbehandling medförde en dosrelaterad reduktion av tyreoidhormon. Incidenserna av förändringar av TSH var 3,2 % för quetiapin mot 2,7 % för placebo. Incidensen av motsvarande, potentiellt kliniskt signifikanta förändringar av både T_3 eller T_4 och TSH i dessa studier var sällsynta och de observerade förändringarna av nivåerna av tyreoidhormon var inte förknippade med kliniskt symtomatisk hypothyroidism. Reduktionen av totalt och fritt T_4 var som störst under de första sex veckorna av quetiapinbehandlingen, och ingen ytterligare sänkning sågs under långtidsbehandling. I omkring 2/3 av samtliga fall har avbruten quetiapinbehandling medfört att effekterna på totalt och fritt T_4 gått tillbaka, oavsett behandlingens längd.

Katarakter/linsgrumlingar

I en klinisk studie för att utvärdera den eventuellt kataraktogena effekten av Seroquel (200-800 mg/dygn) vs. risperidon (2-8 mg/dygn) hos patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom var den procentuella andelen patienter med ökad grad av linsgrumling inte högre för Seroquel (4 %) än för risperidon (10 %), för patienter med minst 21 månaders exponering.

Pediatrik population

Klinisk effekt: Effekt och säkerhet för Seroquel studerades i en 3-veckors placebokontrollerad studie med behandling av mani (n=284 patienter från USA, i åldern 10–17 år). Cirka 45 % av patientpopulationen hade dessutom diagnosen ADHD. Dessutom genomfördes en 6-veckors placebokontrollerad studie med behandling av schizofreni (n=222 patienter, i åldern 13–17 år). I båda studierna uteslöts patienter med känd frånvaro av behandlingssvar på Seroquel. Behandlingen med Seroquel inleddes med 50 mg/dag och ökades på dag 2 till 100 mg/dag; därefter titrerades dosen till måldosen (mani 400–600 mg/dag; schizofreni 400–800 mg/dag) i steg på 100 mg/dag administrerat två eller tre gånger dagligen.

I manistudien var skillnaden i minstakvadratmedelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på YMRS (aktiv minus placebo) -5,21 för Seroquel 400 mg/dag och -6,56 för Seroquel 600 mg/dag. Svarsfrekvenserna (YMRS-förbättring ≥ 50 %) var 64 % för Seroquel 400 mg/dag, 58 % för 600 mg/dag och 37 % i placeboarmen.

I schizofrenistudien var skillnaden i minstakvadratmedelvärdet för förändringen från baseline av totalpoängen på PANSS (aktiv minus placebo) -8,16 för Seroquel 400 mg/dag och -9,29 för Seroquel 800 mg/dag.

Varken lågdos- (400 mg/dag) eller högdosregim (800 mg/dag) av quetiapin var överlägset placebo vad gäller andel patienter som uppnådde svar, definierat som ≥ 30 % sänkning från baseline av totalpoängen på PANSS. Både vid mani och vid schizofreni ledde högre doser till numeriskt lägre svarsfrekvenser.

I en tredje placebokontrollerad korttidsstudie med Seroquel Depot som monoterapi hos barn och ungdomar (10-17 år) med bipolär depression visades ingen effekt.

Det finns inga data angående bibehållande av effekt eller prevention av återfall i denna åldersgrupp.

Klinisk säkerhet: I de pediatrika korttidsstudier med quetiapin som beskrivs ovan var frekvenserna av EPS i den aktiva armen jämfört med placebo 12,9 % mot 5,3 % i studien av schizofreni, 3,6 % mot 1,1 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Viktökningsfrekvenser på ≥ 7 % av baselinevikten i den aktiva armen jämfört med placebo var 17 % mot 2,5 % i studierna av schizofreni och bipolär mani, och 13,7 % mot 6,8 % i studien av bipolär depression. Frekvenserna av självmordsrelaterade händelser i den aktiva armen jämfört med placebo var 1,4 % mot 1,3 % i studien av schizofreni, 1,0 % mot 0 % i studien av bipolär mani och 1,1 % mot 0 % i studien av bipolär depression. Under en förlängd uppföljningsfas efter behandling i studien av bipolär depression förekom ytterligare två självmordsrelaterade händelser hos två patienter; en av dessa patienter fick quetiapin vid tidpunkten för händelsen.

Långsiktig säkerhet: En 26-veckors, öppen förlängning av akutstudierna (n=380 patienter), med flexibel dos på 400–800 mg/dag av Seroquel gav ytterligare säkerhetsdata. Ökningar av blodtryck rapporterades hos barn och ungdomar och ökad aptit, extrapyramidala symtom och förhöjt serumprolaktin rapporterades i högre frekvens hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter (se Varningar och försiktighet och Biverkningar). Beträffande viktökning, med justering för normal tillväxt under

längre tid, användes en ökning på minst 0,5 standardavvikelse från baseline för kroppsmasseindex (BMI) som ett mått på en kliniskt signifikant förändring; 18,3 % av de patienter som behandlades med quetiapin i minst 26 veckor uppfyllde detta kriterium.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering absorberas quetiapin väl och metaboliseras i hög grad. Biotillgängligheten för quetiapin påverkas inte signifikant av samtidigt födointag. Den maximala molära koncentrationen av den aktiva metaboliten norquetiapin är vid steady-state 35 % av värdet för quetiapin. Farmakokinetiken för quetiapin och norquetiapin är linjär över det godkända doseringsintervallet.

Distribution

Quetiapin binds till ca 83 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Tillförsel av radioaktivt märkt quetiapin visar att moderföreningen står för mindre än 5 % av oförändrat läkemedelsrelaterat material i urin och faeces. *In vitro*-studier har visat att CYP3A4 är det enzym som huvudsakligen är involverat i den cytokrom P450-medierade metabolismen av quetiapin. Norquetiapin bildas och utsöndras huvudsakligen via CYP3A4.

Ca 73 % av radioaktiviteten utsöndras i urinen och 21 % i faeces.

Quetiapin och flera av dess metaboliter (inklusive norquetiapin) har visats vara svaga hämmare av cytokrom P450 1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- och 3A4-effekter in vitro. CYP-hämning in vitro observeras endast vid koncentrationer ca 5 till 50 gånger högre än de som observeras vid ett dosintervall på 300 till 800 mg/dag hos människa. Dessa *in vitro*-resultat tyder på att det är osannolikt att samtidig administrering av quetiapin och andra läkemedel skulle resultera i kliniskt signifikant hämning av cytokrom P450-metabolism av andra läkemedel. Djurstudier tyder på att quetiapin kan inducera cytokrom P450-zymer. En specifik interaktionsstudie på psykotiska patienter visade dock ingen ökning av cytokrom P450-aktivitet efter administrering av quetiapin.

Eliminering

Halveringstiden för quetiapin och norquetiapin är ca 7 respektive 12 timmar. Den genomsnittliga molära dosfraktionen av fritt quetiapin och den aktiva humanplasmametaboliten norquetiapin utsöndras till <5 % i urinen.

Särskilda patientgrupper

Kön: Kinetiken för quetiapin skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre: Medelclearance för quetiapin hos äldre är ca 30–50 % lägre än hos personer i åldern 18–65 år.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Medelplasmaclearance för quetiapin reducerades med ca 25 % hos patienter med svår

njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance mindre än 30 ml/min/1,73 m²). Individuella clearancevärden för dessa patienter låg dock inom intervallet för patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Medelplasmaclearance minskar med ca 25 % hos personer med känd leverfunktionsnedsättning (stabil alkoholcirros). Högre plasmakoncentration kan förväntas hos patienter med leverfunktionsnedsättning, eftersom quetiapin metaboliseras i hög grad i levern. Dosjustering kan vara nödvändig för dessa patienter (se Dosering).

Pediatrik population: Man tog prov på farmakokinetiska data från 9 barn i åldern 10-12 år och 12 ungdomar som stod på behandling med 400 mg quetiapin två gånger dagligen. Vid steady-state var de dosnormaliserade plasmanivåerna av moderföreningen quetiapin hos barn och ungdomar (10-17 år) generellt sett jämförbar med den hos vuxna, även om C_{max} hos barn låg i den övre delen av det intervall som observerats hos vuxna. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten, norquetiapin, var högre, cirka 62 % respektive 49 % hos barn (10-12 år) och 28 % respektive 14 % hos ungdomar (13-17 år), jämfört med vuxna.

Prekliniska uppgifter

Inga tecken på gentoxicitet sågs i en serie *in vitro*- och *in vivo*-gentoxicitetsstudier. Vid kliniskt relevant exponering har följande avvikelser (vilka ännu inte bekräftats i kliniska långtidsstudier) setts hos försöksdjur.

Råtta: pigmentfällning i tyreoida; cynomolgus-apa: tyreoidal follikulär cellhypertrofi, reduktion av T₃-nivåer i plasma, minskad hemoglobinkoncentration och en minskning av röda och vita blodkroppar; hund: grumling av linsen och katarakter. (För katarakter/linsgrumlingar se Farmakodynamik.)

I en embryofetal toxicitetsstudie på kanin ökade den fetala incidensen av karpal-/tarsalkrökning. Denna effekt inträffade i närvaro av uppenbara effekter hos modern såsom minskad viktökning. Dessa effekter var uppenbara vid exponeringsnivåer hos modern som var likartade eller något högre än nivåerna hos människa vid den högsta terapeutiska dosen. Relevansen av dessa fynd för människa är okänd.

I en fertilitetsstudie på råtta sågs marginellt minskad fertilitet hos hanar och pseudodräktighet, utdragna diöstrusperioder, ökade prekoitala intervall och minskad dräktighetsfrekvens. Dessa effekter har samband med förhöjda prolaktinnivåer och är inte direkt relevanta för människa på grund av artskillnader i hormonell reglering av reproduktion.

Innehåll

1 tablett Seroquel innehåller 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg respektive 300 mg quetiapin (som quetiapinfumarat), 18 mg, 20 mg, 29 mg, 39 mg respektive 59 mg vattenfri laktos (som laktosmonohydrat), povidon, kalciumvätefosfatdihydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat typ A, magnesiumstearat, hypromellos 2910, makrogol 400 och titandioxid (E171).

Seroquel 25 mg, Seroquel 100 mg och Seroquel 150 mg innehåller dessutom gul järnoxid (E172).

Seroquel 25 mg innehåller dessutom röd järnoxid (E172).

Miljöpåverkan

Quetiapin

Miljörisk: Användning av quetiapin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Quetiapin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Quetiapin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 5.64 \times 10^{-3} \mu\text{g/L} / 10.0 \mu\text{g/L} = 5.64 \times 10^{-4}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2016, data from IMS Health.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 37.6 kg

R = 0

PEC = $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 37.6 \cdot (100-0) = 5.64 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$

Metabolism

After oral administration, quetiapine is eliminated almost completely by metabolism, as < 5% of the excreted dose can be recovered in urine and faeces as the parent compound (quetiapine). Approximately 73% of the dose is excreted as metabolites in urine and 21% is excreted in faeces. (Ref. 1)

Ecotoxicity data

Aquatic Toxicity Data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
NOEC - Based on Largest Specific Growth Rates	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Cyanobacterium (Blue-Green Alga)	US FDA Technical Assistance Document 4.01	21 d	32 mg/L Note 1	2
LOEC - Based on Largest Specific Growth Rates	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Cyanobacterium (Blue-Green Alga)	US FDA Technical Assistance Document 4.01	21 d	64 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Maximum Standing Crops	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Cyanobacterium (Blue-Green Alga)	US FDA Technical Assistance Document 4.01	21 d	4.0 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Maximum Standing Crops	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Cyanobacterium (Blue-Green Alga)	US FDA Technical Assistance Document 4.01	21 d	8.0 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Largest Specific Growth Rates	<i>Pseudokirschneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrium capricornutum</i>)	Green Alga	US FDA Technical Assistance Document 4.01	96 h	8.03 mg/L Note 1	3
EC50 - Based on Maximum Standing Crop	<i>Pseudokirschneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrium capricornutum</i>)	Green Alga	US FDA Technical Assistance Document 4.01	96 h	3.59 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Largest	<i>Pseudokirschneriella subcapitata</i>	Green Alga	US FDA Technical Assistance	14 d	2.5 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
Specific Growth Rates	<i>(formerly known as Selenastrium capricornutum)</i>		Document 4.01			
LOEC - Based on Largest Specific Growth Rates	<i>Pseudokirschneriella subcapitata (formerly known as Selenastrium capricornutum)</i>	Green Alga	US FDA Technical Assistance Document 4.01	14 d	5.0 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Maximum Standing Crops	<i>Pseudokirschneriella subcapitata (formerly known as Selenastrium</i>	Green Alga	US FDA Technical Assistance Document 4.01	14 d	2.5 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
	<i>capricornutum</i>)					
LOEC - Based on Maximum Standing Crops	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	US FDA Technical Assistance Document 4.01	14 d	5.0 mg/L Note 1	
LC50	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	US FDA Technical Assistance Document 4.09	21 d	> 32 mg/L Note 1	4
NOEC - Based on Reproduction & Length	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	US FDA Technical Assistance Document 4.09	21 d	18 mg/L Note 1	
				21 d		

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
LOEC - Based on Reproduction & Length	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	US FDA Technical Assistance Document 4.09		32 mg/L Note 1	
EC50 - Based on Emergence	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	465 mg/kg dry sediment	5
NOEC - Based on Emergence	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	125 mg/kg dry sediment	
LOEC - Based on Emergence	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	250 mg/kg dry sediment	
LC50	<i>Lepomis macrochirus</i>	Bluegill Sunfish	US FDA Technical Assistance Document 4.11	96 h	19.3 mg/L Note 1	6
NOEC - Based on Symptoms	<i>Lepomis macrochirus</i>	Bluegill Sunfish	US FDA Technical	96 h		

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
ms of Toxicity			Assistance Document 4.11		1.8 mg/L Note 1	
LC50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow Trout	US FDA Technical Assistance Document 4.11	96 h	22.0 mg/L Note 1	7
NOEC - Based on Symptoms of Toxicity	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow Trout	US FDA Technical Assistance Document 4.11	96 h	1.0 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Overall Endpoints Note 2	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	0.1 mg/L Note 1	8
LOEC - Based on Overall Endpoints Note 2	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	0.32 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg/L Note 3	9

Note 1: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Note 2: The relevant endpoints measured were hatch, survival, length, wet and dry weight.

Note 3: Results are expressed as nominal concentrations.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the results from the chronic toxicity to fathead minnow (*Pimephales promelas*), the most sensitive species, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (ref. 8).

$$\text{PNEC} = 100 \mu\text{g/L} / 10 = 10 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 5.64 \times 10^{-3} \mu\text{g/L} / 10.0 \mu\text{g/L} = 5.64 \times 10^{-4}$$

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase

“Use of Quetiapin has been considered to result in insignificant environmental risk.”

In Swedish: “ Användning av Quetiapin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.”.

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Percentage Aerobic Biodegradation	OECD 301F	100 mg/L	28 d	0 % ThOD	10
Percentage Carbon Removal	OECD 301F	100 mg/L	28 d	10 %	
Percentage Compound Removal	OECD 301F	100 mg/L	28 d	24 %	
Percentage Anaerobic Biodegradation	DoE Modified According to ISO/CD 11734	50 & 100 mg Carbon/L	57 d	0 %	11
Percentage Compound Removal	DoE Modified According to ISO/CD 11734	50 & 100 mg Carbon/L	57 d	52 %	
	OECD 308	-	-		12

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Dissipation Half-life				$T_{1/2} = 5.2$ d (in aqueous phase over high organic matter sediment)	
Dissipation Half-life	OECD 308	-	-	$T_{1/2} = 18$ d (in aqueous phase over low organic matter sediment)	
Percentage Hydrolysis	US FDA Technical Assistance Document 3.09	-	5 d	< 10 % @ pH 5,7, & 9, 50C	13
Hydrolysis Half-life	US FDA Technical Assistance Document 3.09	-	-	≥ 1 yr @ 25C	

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Partition Coefficient Octanol Water	FDA Technical Assistance Handbook 3.02	-	-	LogP = 0.5	14
Partition Coefficient Octanol Water (Buffer)	FDA Technical Assistance Handbook 3.02	-	-	LogDow = 1.4 @ pH 5	
Partition Coefficient Octanol Water (Buffer)	FDA Technical Assistance Handbook 3.02	-	-	LogDow = 2.7 @ pH 7	
Partition Coefficient Octanol Water (Buffer)	FDA Technical Assistance Handbook 3.02	-	-	LogDow = 2.6 @ pH 9	

Biodegradation

Aerobic biodegradation (OECD 301F) (ref. 10)

A ready biodegradation test of quetiapine fumarate was undertaken by using aerobic microorganisms from a sewage

treatment works to investigate their potential to readily degrade the substance. The test ended after 28 days. The results showed that quetiapine fumarate is not readily biodegradable (BOD₂₈/ThOD <0.6).

Anaerobic degradation (UK Department of the Environment ISO/CD 11734) (Ref. 11)

Primary anaerobic digested sludge was obtained from a sewage treatment works, to determine the anaerobic biodegradability of quetiapine fumarate. The day 57 results show that quetiapine, in the presence of anaerobic sludge remains only to 48 %, and to 81 % in absence of anaerobic sludge. Some degree of elimination was observed, probably attributable to the adsorption processes. The conclusion is that quetiapine fumarate is not anaerobically biodegradable under the conditions of the test.

Aerobic transformation in aquatic sediment systems

The degradation of quetiapine fumarate in aquatic sediment systems was assessed according to the OECD 308 Test Guideline (Ref. 12). Two different sediments were used, one with high and one with low organic matter content over the 100 d test period.

Dissipation half-life = 5.2 days in water (sediment with high organic matter)

Dissipation half-life = 18 days in water (sediment with low organic matter)

In conclusion, in both the high and low organic matter test vessels, quetiapine fumarate was rapidly dissipated from the water phase. In the sediment there was evidence to show that quetiapine fumarate was degraded, but there was insufficient analytical data

to quantify the rate. Overall, the evidence from this study suggests that quetiapine fumarate will not be persistent in the environment.

Based on the information from all three studies above, the statement 'The medicine is slowly degraded in the environment' is justified under the heading 'Degradation'.

In Swedish: "Läkemedlet bryts ned långsamt i miljön" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Since $\log P < 4$ at pH 7, the substance has been assigned the phrase: 'Quetiapin has low potential for bioaccumulation'.

In Swedish: "Quetiapin har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	US FDA Technical Assistance Handbook 3.01	16 d @ pH 5	10800 mg/L	15
Solubility Water	US FDA Technical Assistance Handbook 3.01	20 d @ pH 7	1600 mg/L	
		6 d @ pH 9	360 mg/L	

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	US FDA Technical Assistance Handbook 3.01			
Dissociation Constant	Not-specified	-	pKa = 6.83	16
Dissociation Constant	Not-specified	-	pKa = 3.32	
Sewage Adsorption Coefficient	OPPTS 835.1110	0.2 mg/L	Kd = 335 Koc = 905 L/Kg*	17
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	25 mg/L	Koc = 220000 in Nebo Soil	18
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	25 mg/L	Koc = 1400 in Kenny Hill Soil	
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	25 mg/L	Koc = 8000 in East Jubilee Soil	
		25 mg/L		

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08		Kd = 3633 in Nebo Soil	
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	25 mg/L	Kd = 45 in Kenny Hill Soil	
Soil Adsorption Coefficient	US FDA Technical Assistance Document 3.08	25 mg/L	Kd = 177 in East Jubilee Soil	

* Calculated $K_{oc} = K_{d(ads)} / 0.37$

From the results on the three soils tested, it is evident that the Kd may vary in different soils. However, the data suggests that quetiapine fumarate will be essentially immobile.

The Kd values are not proportional to the carbon content, so the Koc is not likely to be a reliable predictor of adsorption to soil. It is more likely that the adsorption is dependent on pH, with higher adsorption in more acidic soils. There is also evidence to suggest that the adsorption of quetiapine fumarate is irreversible, especially in more acidic soils.

References

1. Investigator's Brochure Seroquel (Quetiapine fumarate; ICI 204,636 fumarate). AstraZeneca. 10th edition, September 2005.
2. Seroquel: Toxicity to the blue-green alga *Microcystis aeruginosa*. BL5018/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. February 1994.
3. Seroquel: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. BL5017/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. February 1994.
4. Seroquel: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. BL5232/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. September 1994.
5. Quetiapine fumarate Toxicity to the sediment-dwelling phase of the midge *Chironomus riparius*. Report No. VKS0391/073509. Sponsors reference number: 06-0052/A. Huntingdon Life Sciences Ltd. UK. December 2007.
6. Seroquel: Acute toxicity to bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*. BL5085/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. February 1994.
7. Seroquel: Acute toxicity to rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. BL5084/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. February 1994.

- 8.** Quetiapine fumarate: Determination of effects on the early-life stage of the fathead minnow (*Pimephales promelas*).
BL8351/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK.
August 2006.
- 9.** Quetiapine fumarate: Effect on the respiration rate of activated sludge. Report No. BL8333/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. June 2006.
- 10.** Seroquel: Determination of 28 day ready biodegradability.
Report No. BL5078/B. Brixham Environmental Laboratory,
Brixham, UK. February 1994.
- 11.** Seroquel: Determination of anaerobic biodegradability. Report
No. BL5077/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham,
UK. February 1994.
- 12.** Quetiapine fumarate: Aerobic transformation in aquatic
sediment systems. BL8364/B. Brixham Environmental
Laboratory, Brixham, UK. August 2007.
- 13.** Data generated in the US to support the environmental
assessment report for ICI 204,636. Pharmaceutical research &
development Report no. SP2900/B. BD4185 Zeneca
Pharmaceuticals Group, Wilmington, USA. 29 March 1995.
- 14.** ICI 204,636 log partition coefficient measurements in partial
fulfillment of FDA

environmental assessment requirements. Pharmaceutical research & development Report No. SP3011/B. BD4119. Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, USA. 3 October 1995.

15. ICI 204,636 solubility measurements in partial fulfillment of FDA environmental assessment requirements. Pharmaceutical research & development report no. SP3010/B. BD4118. Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, USA. 22 September 1995.
16. Clinical, S1-03, General Properties, Quetiapine, ZD5077. Report no. BD4184
17. Quetiapine fumarate: Adsorption and desorption to sludge. Report No. BL8343/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. August 2006.
18. Seroquel: Soil sorption and adsorption. Report no. BL5062/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. February 1994.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 30°C.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 25 mg persikofärgade tabletter, präglade med XR 50 på ena sidan.

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 100 mg Gula, runda bikonvexa, 8,5 mm, präglade med SEROQUEL 100 på ena sidan.

10 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 150 mg Ljust gula tabletter, runda, bikonvexa, märkta SEROQUEL 150 på ena sidan.

Filmdragerad tablett 200 mg Vita, runda, bikonvexa och märkta "SEROQUEL 200" på ena sidan.

30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 300 mg Vita, kapselformade, 19×7,6 mm, präglade med SEROQUEL på ena sidan och 300 på den andra.

30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*